

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,43 mg laktoosmonohüdraati.

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 69,21 mg laktoosmonohüdraati.

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 103,82 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'T 25'.

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'T 100'.

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni kollakad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'T 150'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Tarceva on näidustatud EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks.

Tarceva on näidustatud ka ülemineku säilitusraviks EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kelle haigus on esmavaliku keemiaravi järgselt stabiilne.

Tarceva on näidustatud ka lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kui vähemalt üks eelnev keemiaravi skeem on osutunud ebaefektiivseks. Tarceva on näidustatud EGFR-i aktiveerivate mutatsioonideta vähipatsientidel, kui teisi ravivõimalusi ei peeta sobivaks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega.

Pikenenud elulemust või ravi teisi kliiniliselt olulisi toimeid ei ole ilmnenu epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR)-IHC negatiivse kasvajaga patsientidel (vt lõik 5.1).

Pankreasevähk

Tarceva kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud metastaatilise pankreasevähi raviks.

Tarceva määramisel tuleb arvestada faktoreid, mis on seotud elulemuse pikenemisega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Lokaalselt levinud haigusega patsientidel elulemuse pikenemist ei ilmnenu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tarceva ravi peab määrama vähiravi kogemusega arst.

Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid

Heakskiidetud näidustustel tuleb määrata EGFR-i mutatsioon (vt lõik 4.1).

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 150 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki.

Pankreasevähiga patsiendid

Tarceva soovitatav ööpäevane annus on 100 mg, manustatuna vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki ja kombinatsioonis gemtsitabiiniga (pankreasevähi näidustuse puhul vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte).

Patsientidel, kellel ei teki löövet esimese 4...8 ravinädala jooksul, võib uuesti hinnata edasist ravi Tarceva'ga (vt lõik 5.1).

Kui vajalik on annuse kohandamine, tuleb annust vähendada 50 mg kaupa (vt lõik 4.4).

Tarceva on saadaval 25 mg, 100 mg ja 150 mg tugevustena.

CYP3A4 substraatide ja modulaatorite samaaegsel kasutamisel võib vajalikuks osutuda annuse korrigeerimine (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Erlotiniib metaboliseerub maksas ja eritub sapiga. Kuigi erlotiniibi ekspositsioon oli sarnane mõõduka maksafunktsiooni häire (Child-Pugh skoor 7...9) ja adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, peab olema ettevaatlik Tarceva manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Tõsiste kõrvaltoimete tekkimisel tuleb Tarceva annust vähendada või ravi katkestada. Raske maksafunktsiooni häirega (ASAT/SGOT ja ALAT/SGPT väärtused $> 5 \times$ kõrgemad normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus $> 1,5$ korra suurem normivahemiku ülempiirist) patsientidel ei ole erlotiniibi ohutust ja efektiivsust uuritud. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Tarceva kasutamine soovitatav.

Lapsed

Erlotiniibi ohutus ja efektiivsus heakskiidetud näidustuste puhul patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole kindlaks tehtud. Tarceva kasutamine lastel ei ole soovitatav.

Suitsetajad

On tõestatud, et sigarettide suitsetamine vähendab erlotiniibi ekspositsiooni 50...60% võrra. Suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli Tarceva maksimaalne talutav annus 300 mg. 300 mg annus ei näidanud paremat efektiivsust teise valiku ravina pärast keemiaravi ebaõnnestumist võrreldes soovitatud 150 mg annusega patsientidel, kes jätkasid suitsetamist. Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski märgati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvulist suurenemist. Suitsetajatel tuleb soovitada suitsetamisest loobuda (vt lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus erlotiniibi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EGFR-i mutatsioonide staatuse hindamine

Kaaludes Tarceva kasutamist esmavaliku või säilitusravina lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, on tähtis kindlaks määrata patsiendi EGFR-i mutatsioonide staatus.

Vastavalt kohalikule meditsiinitavale tuleb teostada valideeritud, stabiilne, usaldusväärne ja tundlik eelnevalt kindlaksmääratud positiivse tulemusega analüüs, mille kasutatavus EGFR-i mutatsioonide staatuse määramisel on tõendatud, kasutades kas koeproovist saadud kasvaja DNA-d või vere- (plasma-) proovist saadud tsirkuleerivat vaba DNA-d (cfDNA).

Kui kasutatakse plasmapõhist cfDNA analüüsi ja tulemus aktiveerivate mutatsioonide suhtes on negatiivne, tuleb plasmapõhise analüüsi võimalike valenegatiivsete tulemuste tõttu võimalusel teha koepõhine analüüs.

Suitsetajad

Suitsetajatele tuleb soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest, kuna suitsetajatel on erlotiniibi plasmakontsentratsioon madalam kui mittesuitsetajatel. Plasmakontsentratsiooni langus on tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõigud 4.2, 4.5, 5.1 ja 5.2).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Tarceva't mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), pankreasevähi või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) taolisi tüsistusi, muuhulgas surmaga lõppevaid juhtusid. Mitteväikerakk-kopsuvähi keskses uuringus BR.21 oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus (0,8%) ühesugune nii platseebo- kui Tarceva grupis. NSCLC randomiseeritud kontrolliga kliiniliste uuringute (välja arvatud I faasi ja ühe uuringurühmaga II faasi uuringud kontrollrühma puudumise tõttu) metaanalüüsi põhjal oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus 0,9% Tarceva rühmas võrreldes 0,4%-ga kontrollrühma patsientidel. Pankreasevähi uuringus, kus kasutati kombinatsiooni gemtsitabiiniga, oli ILD-taoliste tüsistuste esinemissagedus 2,5% Tarceva pluss gemtsitabiini grupis ning 0,4% platseebo pluss gemtsitabiini grupis. ILD-taoliste tüsistuste kahtlusega patsientidele pandud diagnoosid olid pneumoniit, kiirguspneumoniit, ülitundlikkuspneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus, oblitereeriv bronhioliit, kopsufibroos, äge respiratoorne distress-sündroom (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), alveoliit ja kopsuinfiltraadid. Sümptomid ilmnesisid mõned päevad kuni mitu kuud pärast Tarceva'ga ravi alustamist. Sageli esines segavaid või soodustavaid faktoreid, nagu samaaegne või eelnev keemiaravi, eelnev kiiritusravi, olemasolev parenhümatosne kopsuhaigus, metastaatiline kopsuhaigus või kopsuinfektsioonid. ILD suuremat esinemissagedust (ligikaudu 5%, suremus 1,5%) on täheldatud Jaapanis läbi viidud uuringutes osalenud patsientide seas.

Patsientidel, kellel tekivad ägeda algusega uued ja/või progresseeruvad ebaselge põhjusega kopsusümptomid, nagu hingeldus, köha ja palavik, tuleb Tarceva ravi katkestada kuni diagnoosi selgumiseni. Patsiente, kes saavad samaaegselt erlotiniib- ja gemtsitabiinravi, tuleks hoolikalt jälgida ILD-laadse toksilisuse tekkimise osas. Kui diagnoositakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Tarceva ära jätta ja vajadusel alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kõhulahtisus, dehüdratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired ja neerupuudulikkus

Kõhulahtisust (sh väga harvad surmaga lõppenud juhud) on esinenud ligikaudu 50% Tarceva'ga ravi saanud patsientidest ning mõõdukat või tõsist kõhulahtisust tuleb ravida nt loperamiidiga. Mõnel juhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Kliinilistes uuringutes vähendati annuseid 50 mg kaupa. Annuse vähendamist 25 mg kaupa ei ole uuritud. Veetustumist põhjustava tõsise või püsiva kõhulahtisuse, iivelduse, isutuse või oksendamise korral tuleb Tarceva ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid dehüdratsiooni raviks (vt lõik 4.8). Harva on kirjeldatud hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust (sh surmajuhtusid). Mõned juhud tekkisid kõhulahtisuse, oksendamise ja/või isutuse tõttu tekkinud tõsise dehüdratsiooni tagajärjel, samal ajal kui muude juhtude teket soodustas samaaegne kemoterapia. Tõsisema või püsivama kõhulahtisuse korral või dehüdratsiooni põhjustavatel juhtudel, eriti raskendavate riskifaktoritega patsientidel (eriti samaaegselt kasutatav keemiaravi ja muud ravimid, sümptomid või haigused või muud soodustavad seisundid, sh kõrgem vanus), tuleb Tarceva ravi katkestada ja rakendada vajalikke meetmeid, et patsiendid intensiivselt intravenoosselt rehidreerida. Lisaks tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi elektrolüütide (sh kaaliumi) sisaldust patsientidel, kellel on risk dehüdratsiooni tekkeks.

Maksatoksilisus

Tarceva kasutamise ajal on teatatud ravimtekkese maksakahjustuse (*drug induced liver injury*, DILI) tõsistest juhtudest, sh hepatiit, äge hepatiit ja maksapuudulikkus (sh surmajuhud). Riskitegurite hulka võivad kuuluda olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine. Ravi ajal Tarceva'ga on soovitatav regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni. Olemasoleva maksakahjustuse või sapiobstruktsiooniga patsientidel tuleb suurendada maksafunktsiooni jälgimise sagedust. Patsientidele, kes teatavad sümptomitest, mis võivad viidata maksakahjustusele, tuleb kohe teha kliiniline hindamine ja määrata maksafunktsiooni analüüsid. Kui tekivad rasked maksafunktsiooni muutused, tuleb Tarceva manustamine katkestada (vt lõik 4.8). Tarceva't ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel.

Seedetrakti perforatsioon

Tarceva't saavatel patsientidel on suurem risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks, mida on täheldatud aeg-ajalt (sh mõned surmaga lõppenud juhud). Risk on suurenenud patsientidel, kes saavad samaaegselt angiogeneesi pärssivaid ravimeid, kortikosteroide, MSPVAsid ja/või taksaani sisaldavat kemoterapiat või kellel on anamneesis peptiline haavand või divertikuliit. Seedetrakti perforatsiooni tekkimisel tuleb Tarceva ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Bulloossed ja eksfoliatiivsed nahakahjustused

Kirjeldatud on bulloosseid, villilisi ja eksfoliatiivseid nahakahjustusi, sealhulgas väga harva Stevensi-Johnsoni sündroomile / toksilisele epidermaalnekrolüüsile viitavaid juhtusid, mis mõningatel juhtudel lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Raskekujuliste bulloossete, villiliste või eksfoliatiivsete kahjustuste tekkimisel tuleb Tarceva ravi katkestada või lõpetada. Bulloossete ja eksfoliatiivsete nahakahjustustega patsiente tuleb uurida nahainfektsiooni suhtes ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhistele.

Silma kahjustused

Patsiendid, kellel esinevad keratiidile iseloomulikud tunnused ja sümptomid, nagu äge või progresseeruv: silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, ähmane nägemine, silmavalu ja/või silma punetus, peavad otsekohe pöörduma oftalmoloogi poole. Kinnituse saanud haavandilise keratiidi diagnoosi korral tuleb ravi Tarceva'ga katkestada või lõpetada. Keratiidi diagnoosi korral tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamise riske ja kasu. Tarceva't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud keratiit, haavandiline keratiit või äge silmade kuivus. Kontaktläätsede kasutamine

on samuti keratiidi ja haavandumise riskifaktor. Väga harva on Tarceva kasutamise ajal kirjeldatud silma sarvkesta perforatsiooni või haavandite teket (vt lõik 4.8).

Koostoimed teiste ravimitega

Tugevad CYP3A4 indutseerijad võivad vähendada erlotiniibi toimet, samal ajal kui tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia toksilisuse suurenemiseni. Samaaegset ravi sellist tüüpi ravimitega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Muud koostoimed

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptorite blokaatorid ja antatsiidid), võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Tarceva annuse suurendamine nende ravimite samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega tuleb vältida. Erlotiniibi ning H₂-retseptorite blokaatorite ja antatsiidide samaaegse manustamise toime on teadmata, kuid tõenäoline on biosaadavuse vähenemine. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsioonide samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.5). Kui Tarceva ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Erlotiniib ja teised CYP substraadid

Erlotiniib on tugevatoimeline CYP1A1 inhibiitor ning mõõdukas CYP3A4 ja CYP2C8 inhibiitor, ning samuti UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni tugev inhibiitor *in vitro*.

CYP1A1 tugeva inhibeerimise füsioloogiline tähtsus on teadmata, kuna CYP1A1 ekspressioon inimese kudedes on väga piiratud.

Kui erlotiniibi manustati koos tsiprofloksatsiiniga, mis on mõõdukas CYP1A2 inhibiitor, suurenes erlotiniibi ekspositsioon [AUC] märkimisväärselt 39%, samal ajal kui C_{max} statistiliselt olulist muutust ei täheldatud. Sarnaselt suurenes aktiivse metaboliidi ekspositsioon, AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 60% ja 48%. Selle suurenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Ettevaatlik peab olema tsiprofloksatsiini või tugevate CYP1A2 inhibiitorite (nt fluvoksamiini) kombineerimisel erlotiniibiga. Kui täheldatakse erlotiniibiga seotud kõrvaltoimeid, võib erlotiniibi annust vähendada.

Eelnev ravi Tarceva'ga või selle samaaegne manustamine ei muutnud prototüüpsete CYP3A4 substraatide midasolaami ja erütromütsiini kliirensit, kuid vähendas midasolaami suukaudset biosaadavust kuni 24%. Ühest teisest kliinilisest uuringust ilmnes, et erlotiniib ei mõjuta samaaegselt manustatud CYP3A4/2C8 substraadi paklitakseeli farmakokineetikat. Seetõttu ei ole tõenäoline märkimisväärne mõju teiste CYP3A4 substraatide kliirensile.

Glükuronidatsiooni inhibeerimine võib põhjustada koostoimeid ravimitega, mis on UGT1A1 substraadid ja metaboliseeruvad ainult selle kaudu. Patsientidel, kellel on madal UGT1A1 ekspressioonitase või esineb geneetilisi glükuronidatsiooni häireid (nt Gilbert'i sündroom), võib tekkida seerumi bilirubiinisalduse suurenemine ja neid tuleb ravida ettevaatusega.

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ka ekstrahepaatiline

metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja CYP1B1 kaudu kasvajakoes. Võimalikud on koostoimed toimeainetega, mis metaboliseeruvad nende ensüümide kaudu või on nende inhibiitorid või indutseerijad.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse inhibiitorite toimel väheneb erlotiniibi metabolism ja suureneb plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus suurenes erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul) koosmanustamisel erlotiniibi ekspositsioon (AUC 86% ja C_{max} 69%). Seetõttu peab olema ettevaatlik erlotiniibi kombineerimisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool), proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin või klaritromütsiin. Vajadusel tuleb erlotiniibi annust vähendada, eriti toksilisuse ilmnemisel.

Tugevate CYP3A4 aktiivsuse indutseerijate toimel kiireneb erlotiniibi metabolism ja väheneb oluliselt plasmakontsentratsioon. Kliinilises uuringus viis erlotiniibi ja tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg suukaudselt üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) koosmanustamine erlotiniibi keskmise AUC 69% vähenemiseni. Rifampitsiini manustamisel koos Tarceva ühekordse 450 mg annusega oli erlotiniibi keskmine ekspositsioon (AUC) 57,5% väiksem kui pärast Tarceva ühekordse 150 mg annuse manustamist ilma rifampitsiiniravita. Seetõttu tuleb vältida Tarceva manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Kui Tarceva ja tugeva CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiini) samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb kaaluda annuse suurendamist 300 mg-ni ja hoolikat ohutuse (sh neeru- ja maksafunktsiooni ning seerumi elektrolüütide) jälgimist, ning kui ravi on hästi talutav enam kui 2 nädala vältel, võib kaaluda annuse edasist suurendamist 450 mg-ni koos hoolika ohutuse jälgimisega. Ekspositsiooni vähenemine võib ilmned ka teiste indutseerijate puhul, nagu näiteks fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid või naistepunaürt (*Hypericum perforatum*). Nende toimeainete kombineerimisel erlotiniibiga peab olema ettevaatlik. Võimalusel tuleks kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 indutseeriv toime.

Erlotiniib ja kumariini tüüpi antikoagulandid

Tarceva't saavatel patsientidel on kirjeldatud koostoimeid kumariini tüüpi antikoagulantidega, sh varfariiniga, mis on viinud rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*International Normalized Ratio*, INR) tõusu ja verejooksude tekkeni, mis mõningatel juhtudel on lõppenud surmaga. Patsiente, kes võtavad kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb jälgida protrombiiniaja või INR võimalike muutuste suhtes.

Erlotiniib ja statiinid

Tarceva kombineerimisel statiiniga võib suurened võimalus statiini poolt indutseeritud müopaatia, kaasa arvatud rhabdomyolüüsi tekkeks, mida täheldati harva.

Erlotiniib ja suitsetajad

Farmakokineetilise koostoimeuuringu tulemused näitasid AUC_{inf} , C_{max} ja plasmakontsentratsiooni olulist 2,8-, 1,5- ja 9-kordset vähenemist 24 tundi pärast Tarceva manustamist suitsetajatel mittesuitsetajatega võrreldes. Seetõttu tuleb veel suitsetavatele patsientidele soovitada, et nad loobuksid suitsetamisest aegsasti enne ravi alustamist Tarceva'ga, kuna vastasel korral väheneb erlotiniibi plasmakontsentratsioon. Uuringu CURRENTS andmetel ei leitud aktiivsetel suitsetajatel tõendeid mingi kasu kohta erlotiniibi suurema 300 mg annuse võrdluses soovitatava 150 mg annusega. Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski märgati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvulist suurenemist (vt lõigud 4.2, 4.4, 5.1 ja 5.2).

Erlotiniib ja P-glükoproteiini inhibiitorid

Erlotiniib on toimeaine kandja P-glükoproteiini substraat. P-glükoproteiini inhibiitorite, nt tsüklosporiin ja verapamiil, samaaegne manustamine võib põhjustada erlotiniibi jaotumise ja eliminatsiooni muutumist. Selle koostoime tagajärgi, nt toksilist mõju kesknärvisüsteemile, ei ole kindlaks tehtud. Nimetatud olukordades peab olema ettevaatlik.

Erlotiniib ja pH-d muutvad ravimid

Erlotiniibi iseloomustab vähenenud lahustuvus pH väärtuste üle 5 juures. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d, võivad muuta erlotiniibi lahustuvust ja seeläbi ravimi biosaadavust. Erlotiniibi manustamisel koos prootonpumba inhibiitori (PPI) omeprasooliga vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C_{max}] vastavalt 46% ja 61%. T_{max} või poolväärtusaeg ei muutunud. Tarceva samaaegsel manustamisel koos H2-retseptorite blokaatori ranitidiiniga annuses 300 mg vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C_{max}] vastavalt 33% ja 54%. Tarceva annuse suurendamine nende ravimi samaaegsel manustamisel ei kompenseeri tõenäoliselt ekspositsiooni langust. Ent kui Tarceva't manustati 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini kaks korda ööpäevas manustatavat 150 mg annust, vähenesid erlotiniibi ekspositsioon [AUC] ja maksimaalne plasmakontsentratsioon [C_{max}] ainult 15% ja 17%. Antatsiidide toimet erlotiniibi imendumisele ei ole uuritud, kuid imendumine võib olla häiritud, põhjustades plasmakontsentratsiooni madala taseme. Kokkuvõttes tuleb vältida erlotiniibi kombineerimist prootonpumba inhibiitoritega. Kui Tarceva ravi ajal on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleb neid võtta vähemalt 4 tundi enne või 2 tundi pärast Tarceva ööpäevase annuse manustamist. Kui kaalutakse ranitidiini kasutamist, tuleb seda manustada erinevatel kellaaegadel; st Tarceva't tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või 10 tundi pärast ranitidiini manustamist.

Erlotiniib ja gemsitabiin

Ib faasi uuringus ei täheldatud gemsitabiini märkimisväärset toimet erlotiniibi farmakokineetikale ega erlotiniibi märkimisväärset toimet gemsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniib ja karboplatiin/paklitakseel

Erlotiniibi toime suureneb plaatina kontsentratsioon. Kliinilises uuringus, kus erlotiniibiga samaaegselt manustati karboplatiini ja paklitakseeli, suurenes kogu plaatina $AUC_{0...48}$ 10,6%. Kuigi see erinevus on statistiliselt oluline, ei loetud selle ulatust kliiniliselt oluliseks. Kliinilises praktikas võib esineda muid kaasuvaid tegureid, mis viivad karboplatiini ekspositsiooni suurenemiseni, näiteks neerukahjustus. Puudus karboplatiini või paklitakseeli oluline mõju erlotiniibi farmakokineetikale.

Erlotiniib ja kapetsitabiin

Kapetsitabiin võib põhjustada erlotiniibi kontsentratsiooni suurenemist. Erlotiniibi manustamisel koos kapetsitabiiniga täheldati erlotiniibi AUC statistiliselt olulist suurenemist ja C_{max} piiripealset suurenemist, kui neid väärtusi võrreldi ühes teises uuringus täheldatud väärtustega, kus erlotiniibi kasutati monoterapiana. Puudus erlotiniibi oluline mõju kapetsitabiini farmakokineetikale.

Erlotiniib ja proteasoomi inhibiitorid

Toimemehhanismi tõttu võivad proteasoomi inhibiitorid, kaasa arvatud bortesomiib, mõjutada EGFR inhibiitorite (sh erlotiniibi) toimet. Seda näitavad piiratud kliinilised andmed ja prekliinilised uuringud, kus ilmnas EGFR-i lagundamine proteasoomi toimele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Erlotiniibi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes ei ole ilmnenud teratogeensust ega kõrvalekaldeid poegimisel. Siiski ei saa välistada ebasoodsat toimet rasedusele, sest rottide ja küülikutega läbi viidud uuringutes on täheldatud embrüo/loote letaalsuse suurenemist (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad Tarceva ravi ajal hoiduma rasedusest. Ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravi tohib rasedatel jätkata vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas erlotiniib eritub rinnapiima. Tarceva mõju rinnapiima tekkele ja ravimi esinemisele rinnapiimas ei ole hinnatud. Kuna võimalik kahjulik toime imikule on teadmata, tuleb emadele

soovitada, et nad ei toidaks Tarceva ravi ajal ja vähemalt kaks nädalat pärast viimast annust last rinnaga.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud fertiilsuse langust. Siiski ei saa välistada ebasoodsat toimet fertiilsusele, sest loomkatsetes on täheldatud toimeid reproduktiivsetele näitajatele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud; samas ei ole erlotiniib seotud vaimse võimekuse langusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tarceva ohutuse hindamine põhineb üle 1500 patsiendilt saadud andmetel. Need patsiendid olid raviks saanud vähemalt ühe Tarceva monoteeraapia 150 mg annuse. Samuti põhineb hinnang üle 300 patsiendilt saadud andmetel, kes said 100 mg või 150 mg Tarceva't kombinatsioonis gemtsitabiiniga.

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Tarceva manustamine monoteeraapiana)

EGFR-i mutatsiooniga patsientide esmane ravi

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus ML20650, kus osales 154 patsienti, hinnati Tarceva ohutust esmavaliku ravina 75-l EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati uuringus ML20650 Tarceva'ga ravitud patsientidel, olid lööve ja kõhulahtisus, nendest enamik oli 1./2. raskusastmega ning taandusid ilma ravita. Kõigist kliinilistest uuringutest saadud koondteave lööbe ja kõhulahtisuse raskusastmete ja esinemissageduse kohta on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool.

Säilitusravi

Kahes teises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuringus BO18192 (SATURN) ja BO25460 (IUNO) manustati Tarceva't säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi. Nendes uuringutes osales kokku 1532 kaugelearenenud, retsidiveerunud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti pärast esmavaliku standardset plaatinapõhist keemiaravi.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati Tarceva'ga ravitud patsientidel uuringutes BO18192 ja BO25460, olid lööve ja kõhulahtisus.

Teisene ravi ja lisaravi

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus (BR.21; Tarceva manustamine teise valiku ravina) olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed lööve ja kõhulahtisus. Enamik olid 1./2. raskusastme kõrvaltoimed, mis taandusid ilma ravita. Lööbe tekkeaja mediaan oli 8 päeva ja kõhulahtisuse tekkeaja mediaan 12 päeva.

Pankreasevähk (Tarceva manustamine gemtsitabiiniga samal ajal)

Keskses uuringus PA.3 pankreasevähiga patsientidel, kes said Tarceva't 100 mg koos gemtsitabiiniga, olid kõige sagedamad kõrvaltoimed väsimus, lööve ja kõhulahtisus. Lööbe ja kõhulahtisuse tekkeaja mediaan oli vastavalt 10 ja 15 päeva.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus Tarceva kasutamisel üksinda või kombinatsioonis keemiaraviga on kokku võetud tabelis 1. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte esinemissageduse kategooriate järgi:

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	infektsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	anoreksia, kehakaalu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	depressioon
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	neuropaatia, peavalu
Silma kahjustused	
Väga sage	kuiv keratokonjunktiviit
Sage	keratiit, konjunktiviit
Aeg-ajalt	ripsmete muutused*
Väga harv	sarvkesta perforatsioonid, sarvkesta haavandid, uveiid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	ninaverejooks
Aeg-ajalt	interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus*, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhuvalu, düspepsia, kõhupuhitus
Sage	seedetrakti verejooks*
Aeg-ajalt	seedetrakti perforatsioonid*
Harv	soole pneumatoos
Maksa ja sapiteede häired	
Väga sage	kõrvalekalded maksafunktsiooni testides*
Harv	maksapuudulikkus*, hepatiid
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	äge hepatiid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve*, kihelus
Sage	alopeesia, kuiv nahk, paronühhia, follikuliit, akne/aknetaoline dermatiid, nahalõhed
Aeg-ajalt	hirsutism, kulmude muutused, haprad küüned ja küünte eraldumine, kerged nahareaktsioonid, nagu hüperpigmentatsioon
Harv	palmaarplantaarne erütrodüsesteesia sündroom
Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalnekrolüüs*
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerupuudulikkus
Aeg-ajalt	nefriit, proteinuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, püreeksia, külmavärinad

*Lisateave on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve

Lööve hõlmab aknetaolist dermatiiti. Üldiselt avaldub lööve kerge või mõõduka erütematoosse ja papulopustuloosse lööbena, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Patsientidel, kes viibivad päikese käes, soovitatakse kasutada kaitsvat riietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavad).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni, hüpokaleemiat ja neerupuudulikkust. See hõlmab surmajuhtusid (vt lõik 4.4).

Tabel 2: Igas kliinilises uuringus täheldatud lööbe ja kõhulahtisuse esinemissageduse ja raskusastmete kokkuvõte

Uuring	Näidustus	Lööve (%)					Kõhulahtisus (%)				
		Aste			Tegevus		Aste			Tegevus	
		Kõik	3	4	Lõpet ¹	Muut ²	Kõik	3	4	Lõpet ¹	Muut ²
ML20650	NSCLC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	NSCLC	49,2	6,0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	< 1	3
BO25460	NSCLC	39,4	5,0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	NSCLC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Pankrease-vähk	-	5		1	2	-	5		1	2

¹ Ravi lõpetamine

² Annuse muutmine

Infektsioon

Need võivad olla rasked infektsioonid koos neutropeeniaga või ilma, sealhulgas pneumoonia, sepsis ja tselluliit.

Ripsmete muutused

Muutused hõlmavad sissekasvanud ripsmeid, ripsmete ülemäärast kasvu ja tihenemist.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)

ILD hõlmab surmajuhtusid Tarceva't NSCLC või teiste kaugelearenenud soliidtuumorite raviks saanud patsientidel (vt lõik 4.4). Suuremat esinemissagedust on täheldatud patsientidel Jaapanis (vt lõik 4.4).

Seedetrakti verejooks

Seedetrakti verejooks hõlmab surmajuhtusid (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes on mõningaid juhtusid seostatud varfariini samaaegse manustamisega ja mõningaid MSPVA samaaegse manustamisega (vt lõik 4.5). Seedetrakti perforatsioonid hõlmavad samuti surmajuhtusid (vt lõik 4.4).

Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Kõrvalekalded hõlmavadalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse ning bilirubiinisalduse suurenemist. Need juhud olid peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega, olemuselt mööduvad või seotud maksametastaasidega.

Maksapuudulikkus

See hõlmab surmajuhtusid. Riskitegurite hulka võivad kuuluda olemasolev maksahaigus või samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine (vt lõik 4.4).

Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalnekroolüüs

See hõlmab surmajuhtusid (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Terved isikud on talunud erlotiniibi ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 1000 mg ja vähipatsiendid kuni 1600 mg. Tervetel isikutel olid korduvad kaks korda ööpäevas manustatavad 200 mg annused halvasti talutavad alles pärast mõnepäevast ravi. Nende uuringute andmete põhjal võivad tõsised kõrvaltoimed, nagu kõhulahtisus, lööve ja võimalik maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ilmned soovitatava annuse ületamisel.

Ravi

Üleannustamise kahtluse korral tuleb Tarceva manustamine lõpetada ja alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ained, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EB02

Toimemehhanism

Erlotiniib on epidermaalse kasvufaktori retseptori / inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori (EGFR, tuntud ka kui HER1) türosiinkinaasi inhibiitor. Erlotiniib inhibeerib tugevalt EGFR rakusisest fosforülimist. EGFR on ekspresseeritud tervete rakkude ja vähirakkude pinnal. Mittekliinilistes mudelites viib EGFR fosfotürosiini inhibeerimine raku staasi ja/või surmani.

EGFR-i mutatsioonid võivad viia anti-apoptootiliste ja proliferatsiooni signaaliradade konstitutiivse aktivatsioonini. Erlotiniibi tõhus toime EGFR-vahendatud signaalide blokeerimisel nendes EGFR-i mutatsioonidega kasvujates on tingitud erlotiniibi tihedast seondumisest ATP sidumiskohaga EGFR-i muteerunud kinaasi domeenis. Allavoolu signaalide blokeerimise tulemusena lõpeb rakkude proliferatsioon ning raku surm kutsutakse esile seemise apoptoosiraja kaudu. Kasvaja taandarengut on täheldatud EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonide ekspressiooni hiiremudelites.

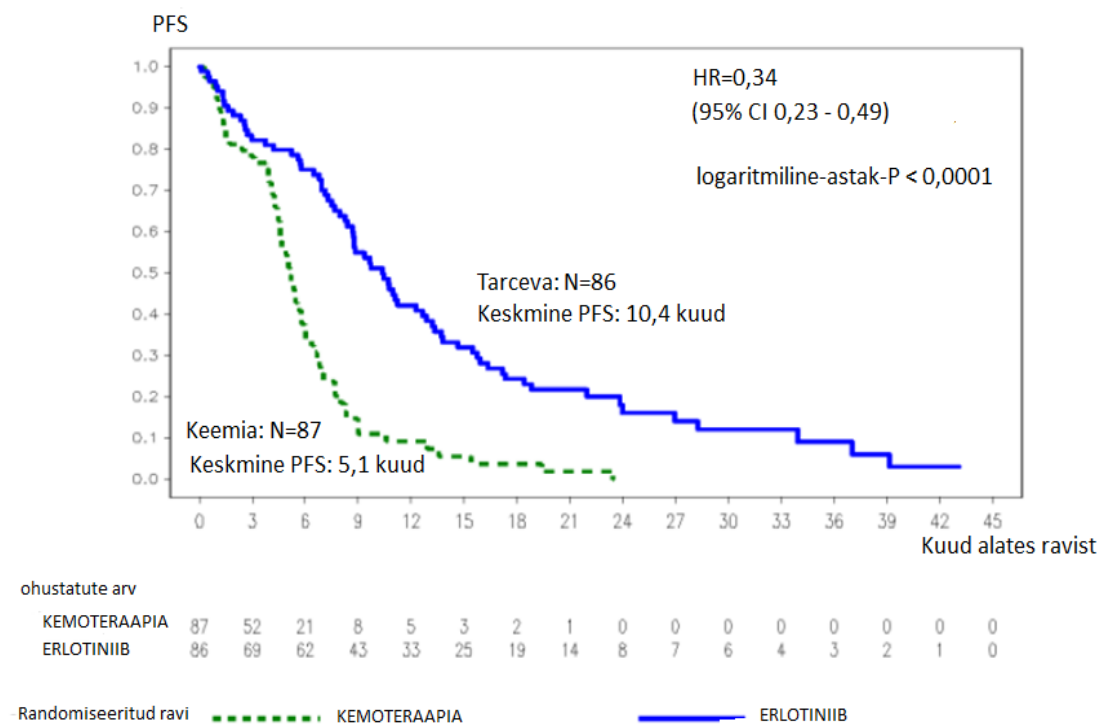
Kliiniline efektiivsus

Mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonidega patsientidel (Tarceva manustamine monoterapiana)

Tarceva efektiivsust esmavaliku ravina EGFR-i aktiveeruvate mutatsioonidega mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel demonstreeriti III faasi randomiseeritud avatud uuringus (ML20650, EORTC). Selles uuringus osalesid valge nahavärviga patsiendid, kellel oli metastaatiline või lokaalselt kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk (staadium IIIB ja IV) ning kes ei olnud kaugelearenenud haiguse tõttu eelnevalt saanud kemoterapiat ega ühtegi süsteemset kasvujavastast ravi ja kellel esinesid mutatsioonid EGFR-i türosiinkinaasi domeenis (ekson 19 deletsioon või ekson 21 mutatsioon). Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama Tarceva't annuses 150 mg või plaatinapreparaati sisaldavat keemiaravi.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemus (PFS). Efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Joonis 1: Urija poolt hinnatud PFS-i Kaplan-Meieri kõver uuringus ML20650 (EURTAC) (2012. a aprilli vaheandmete põhjal)



Tabel 3: Tarceva *versus* kemoterapia efektiivsuse tulemused uuringus ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Kemoterapia	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Kavandatud vaheanalüüs (35% OS-i lõplikud andmed) (n = 153) Vaheandmete kuupäev: august 2010		n = 77	n = 76		
	Esmane tulemusnäitaja: progressioonivaba elulemus (PFS, mediaan kuudes)* Uuriija hinnatud **	9,4	5,2	0,42 [0,27...0,64]	p < 0,0001
	Sõltumatu hinnang **	10,4	5,4	0,47 [0,27...0,78]	p = 0,003
	Parim üldine ravivastuse määr (CR/PR)	54,5%	10,5%		p < 0,0001
	Üldine elulemus (OS) (kuud)	22,9	18,8	0,80 [0,47...1,37]	p = 0,4170
Uuriv analüüs (40% OS-i lõplikud andmed) (n = 173) Vaheandmete kuupäev: jaanuar 2011		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaan kuudes), uuriija hinnatud	9,7	5,2	0,37 [0,27...0,54]	p < 0,0001
	Parim üldine ravivastuse määr (CR/PR)	58,1%	14,9%		p < 0,0001
	OS (kuud)	19,3	19,5	1,04 [0,65...1,68]	p = 0,8702
Aja-kohastatud analüüs (62% OS-i lõplikud andmed) (n = 173) Vaheandmete kuupäev: aprill 2012		n = 86	n = 87		
	PFS (mediaan kuudes)	10,4	5,1	0,34 [0,23...0,49]	p < 0,0001
	OS*** (kuud)	22,9	20,8	0,93 [0,64...1,36]	p = 0,7149

CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus; CI = usaldusvahemik

* Täheldati haiguse progresseerumise või surma riski 58% vähenemist

** Uuriija ja sõltumatu hindamiskomisjoni poolt antud hinnangute üldine kokkulangevuse määr oli 70%

*** Täheldati suurt ravivahetuse määra: 82% kemoterapia rühma patsientidest sai järgnevat ravi EGFR türosiinkinaasi inhibiitoriga ja nendest patsientidest kõik peale kahe said selle ravina Tarceva't.

Mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravi pärast esmavaliku keemiaravi (Tarceva manustamine monoterapijana)

Tarceva efektiivsust ja ohutust mitteväikerakk-kopsuvähi säilitusravina pärast esmavaliku keemiaravi on uuritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (BO18192, SATURN). Selles uuringus osales 889 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle haigus ei progresseerunud pärast platinapreparaati sisaldava keemiaravi nelja tsükli. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama Tarceva't annuses 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS) kõikidel patsientidel. Uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOG sooritusvõime (PS) > 1, märkimisväärne kaasnev maksa- või neeruhaigus.

Selle uuringu üldpopulatsioonis ilmnes kasu esmase progressioonivaba elulemuse (PFS) tulemusnäitaja (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,71; p < 0,0001) ja teisese üldise elulemuse (OS) tulemusnäitaja (HR = 0,81; p = 0,0088) osas. Kuid suurimat kasu täheldati eelnevalt kindlaksmääratud uurivas analüüsis EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega patsientidel (n = 49), mis näitas olulist kasu progressioonivaba elulemuse osas (HR = 0,10; 95% CI: 0,04...0,25; p < 0,0001) ja üldise elulemuse riskitiheduste suhte osas (HR) 0,83 (95% CI, 0,34...2,02). 67% platseebot saanud patsientidest EGFR-i mutatsiooni suhtes positiivses alarühmas said teise või edasise valiku ravi EGFR-TKI-dega.

Uuringus BO25460 (IUNO) osales 643 kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kelle kasvajas ei olnud EGFR-i aktiveerivat mutatsiooni (ekson 19 deletsioon või ekson 21 L858R mutatsioon) ning kellel ei olnud tekkinud haiguse progresseerumist pärast nelja tsükli platina preparaatide sisaldavat keemiaravi.

Uuringu eesmärk oli võrrelda üldist elulemust pärast esmavaliku säilitusravi erlotiniibiga ja pärast erlotiniibi manustamist haiguse progresseerumise ajal. Uuringus ei saavutatud esmast tulemusnäitajat. Tarceva manustamisel esmavaliku säilitusravina ei olnud üldine elulemus parem kui Tarceva kasutamisel teise valiku ravina patsientidel, kelle kasvajas ei olnud EGFR-i aktiveerivat mutatsiooni (HR = 1,02; 95% CI; 0,85...1,22, p = 0,82). Teise tulemusnäitaja (PFS) osas ei täheldatud erinevust säilitusravina kasutatud Tarceva ja platseebo vahel (HR = 0,94; 95% CI; 0,80...1,11; p = 0,48).

Uuringust BO25460 (IUNO) saadud andmete põhjal ei ole soovitatav kasutada Tarceva't esmavaliku säilitusravina ilma EGFR-i aktiveeriva mutatsioonita patsientidel.

Mitteväikerakk-kopsuvähi ravi pärast vähemalt ühe eelneva keemiaravi skeemi osutumist ebaefektiivseks (Tarceva manustamine monoteraapiana)

Tarceva efektiivsust ja ohutust teise/kolmanda valiku ravina demonstreeriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (BR.21), kus osales 731 lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti, kellel oli vähemalt üks keemiaravi skeem osutunud ebaefektiivseks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama Tarceva't 150 mg või platseebot suu kaudu üks kord ööpäevas. Uuringu tulemusnäitajateks olid üldine elulemus, progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), ravivastuse sagedus, ravivastuse kestus, aeg kopsuvähiga seotud sümptomite (köha, hingeldus ja valu) süvenemiseni ja ohutus. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Demograafilised tunnused olid kahe ravigrupi vahel hästi tasakaalus. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest olid mehed ja ligikaudu ühel kolmandikul oli uuringueelne ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime (*performance status*, PS) 2 ning 9% oli uuringueelne ECOG PS 3. 93% ja 92% kõigist patsientidest vastavalt Tarceva ja platseebogrupis olid saanud eelnevat platina preparaatide sisaldavat ravi ning vastavalt 36% ja 37% kõigist patsientidest olid saanud eelnevat taksaanravi.

Surma kohandatud riskitiheduste suhe (HR) Tarceva grupis platseebogrupi suhtes oli 0,73 (95% CI, 0,60...0,87) (p = 0,001). 12 kuu möödudes elus olnud patsientide protsent oli Tarceva ja platseebogrupis vastavalt 31,2% ja 21,5%. Keskmine üldine elulemus oli Tarceva grupis 6,7 kuud (95% usaldusvahemik [CI], 5,5...7,8 kuud) ja platseebogrupis 4,7 kuud (95% CI, 4,1...6,3 kuud).

Mõju üldisele elulemusele uuriti enamike patsientide alamrühmade lõikes. Tarceva mõju üldisele elulemusele oli sarnane patsientidel, kelle uuringueelne ECOG PS oli 2...3 (HR = 0,77; 95% CI 0,6...1,0) või 0...1 (HR = 0,73; 95% CI 0,6...0,9), meestel (HR = 0,76; 95% CI 0,6...0,9) või naispatsientidel (HR = 0,80; 95% CI 0,6...1,1), patsientidel alla 65 eluaasta (HR = 0,75; 95% CI 0,6...0,9) või vanematel patsientidel (HR = 0,79; 95% CI 0,6...1,0), patsientidel, kes olid saanud eelnevalt ühe ravikuuri (HR = 0,76; 95% CI 0,6...1,0) või rohkem kui ühe eelneva ravikuuri (HR = 0,75; 95% CI 0,6...1,0), valge rassi (HR = 0,79; 95% CI 0,6...1,0) või Aasia päritolu patsientidel (HR = 0,61; 95% CI 0,4...1,0), adenokartsinoomiga patsientidel (HR = 0,71; 95% CI 0,6...0,9) või lamerakk-kartsinoomiga patsientidel (HR = 0,67; 95% CI 0,5...0,9), kuid mitte teiste histoloogiatega patsientidel (HR = 1,04; 95% CI 0,7...1,5), haiguse IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (HR = 0,92; 95% CI 0,7...1,2) või väiksema kui IV staadiumi diagnoosiga patsientidel (HR = 0,65; 95% CI 0,5...0,8). Patsientidel, kes ei olnud kunagi suutetanud, oli erlotiniibist palju suurem kasu (elulemuse HR = 0,42; 95% CI 0,28...0,64), võrrelduna praeguste või endiste suutsetajatega (HR = 0,87; 95% CI 0,71...1,05).

45% teadaoleva EGFR-ekspressiooni staatusega patsientide seas oli riskitiheduste suhe 0,68 (95% CI 0,49...0,94) EGFR-positiivsete tuumorite ja 0,93 (95% CI 0,63...1,36) EGFR-negatiivsete tuumoritega patsientidel (defineeritud IHC abil, kasutades *EGFR pharmDx* testikomplekti ja

defineerides EGFR-negatiivsena juhu, kui värvub vähem kui 10% kasvajakarke). Ülejäänud 55%-l teadmata EGFR-ekspressiooni staatusega patsientidel oli riskitiheduste suhe 0,77 (95% CI 0,61...0,98).

Keskmine progressioonivaba elulemus oli Tarceva grupis 9,7 nädalat (95% CI, 8,4...12,4 nädalat) ja platseebogrupis 8,0 nädalat (95% CI, 7,9...8,1 nädalat).

Objektiivne ravivastuse sagedus RECIST-i järgi oli Tarceva grupis 8,9% (95% CI, 6,4...12,0%). Esimest 330 patsienti hinnati tsentraalselt (ravivastuse sagedus 6,2%); 401 patsienti hindas uurija (ravivastuse sagedus 11,2%).

Keskmine ravivastuse kestus oli 34,3 nädalat, jäädes vahemikku 9,7 kuni 57,6+ nädalat. Patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või haiguse stabilisatsiooni, oli 44,0% ja 27,5% vastavalt Tarceva ja platseebogrupis ($p = 0,004$).

Tarceva elulemust pikendavat toimet täheldati ka patsientidel, kes ei saavutanud objektiivset kasvaja ravivastust (RECIST-i järgi). Seda tõendas surma riskitiheduste suhe 0,82 (95% CI, 0,68...0,99) patsientide seas, kelle parim ravivastus oli stabiilne haigus või haiguse progresseerumine.

Tarceva viis sümptomite vähenemiseni, pikendades platseeboga võrreldes oluliselt aega kõha, hingelduse ja valu süvenemiseni.

Topeltpimedas, randomiseeritud III faasi uuringus (MO22162, CURRENTS) võrreldi Tarceva kahte annust (300 mg vs. 150 mg) hetkel suitsetavate patsientide puhul (keskmiselt 38 pakki aastas) lokaalse või metastaatiliste mitteväikerakk-kopsuvähiga teises ravireas pärast keemiaravi ebaõnnestumist, tulemused ei näidanud, et Tarceva 300 mg annuse mõju progressioonivabale elulemusele oleks soovitatavast annusest efektiivsem (vastavalt 7,00 vs. 6,86 nädalat). Sellesse uuringusse ei valitud patsiente EGFR-i mutatsiooni staatuse põhjal. Vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.2.

Tulemused kõigi teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate osas olid kooskõlas esmase tulemusnäitajaga ning patsientide vahel, keda raviti erlotiniibi annustega 300 mg ja 150 mg ööpäevas, ei täheldatud erinevust üldise elulemuse (OS) osas (riskitiheduste suhe 1,03; 95% CI 0,80...1,32). Ohutusandmed olid 300 mg ja 150 mg annuse korral sarnased, siiski täheldati erlotiniibi suuremat annust saanud patsientidel lööbe, interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kõhulahtisuse esinemissageduse arvulist suurenemist. Uuringu CURRENTS andmetel ei leitud aktiivsetel suitsetajatel tõendeid erlotiniibi suurema 300 mg annuse mingi kasu kohta võrdluses soovitatava 150 mg annusega.

Nimetatud uuringusse ei valitud patsiente sõltuvalt nende EGFR-i mutatsiooni staatusest. Vt lõigud 4.2, 4.4., 4.5 ja 5.2.

Pankreasevähk (Tarceva manustamine koos gemtsitabiiniga uuringus PA.3)

Tarceva efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiiniga esmavaliku ravina hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid lokaalselt kaugelearenenud, mitteopereeritava või metastaatilise pankreasevähiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti saama Tarceva't või platseebot üks kord ööpäevas pideva raviskeemi alusel koos gemtsitabiiniga i.v. (1000 mg/m², 1. tsükkel – 8-nädalase tsükli päevad 1, 8, 15, 22, 29, 36 ja 43; 2. tsükkel ja järgnevad tsüklid – 4-nädalase tsükli päevad 1, 8 ja 15 [pankreasevähi raviks heakskiidetud annus ja manustamisskeem, vt gemtsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtte]). Tarceva't või platseebot manustati suu kaudu üks kord ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute kõrvaltoimete tekkeni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

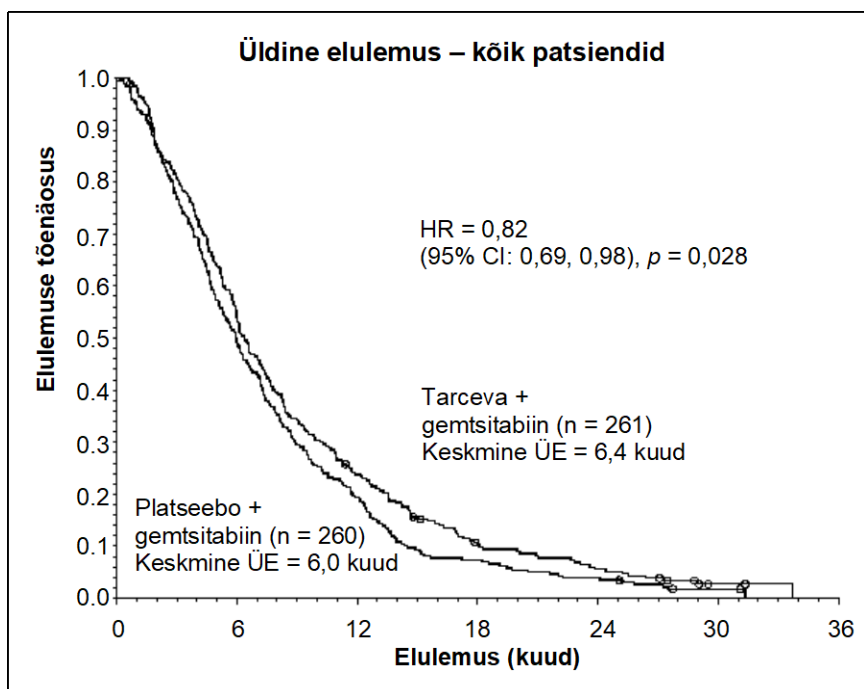
Patsientide uuringueelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad tunnused olid sarnased kahes ravigrupis, kus manustati 100 mg Tarceva't pluss gemtsitabiini või platseebot pluss gemtsitabiini,

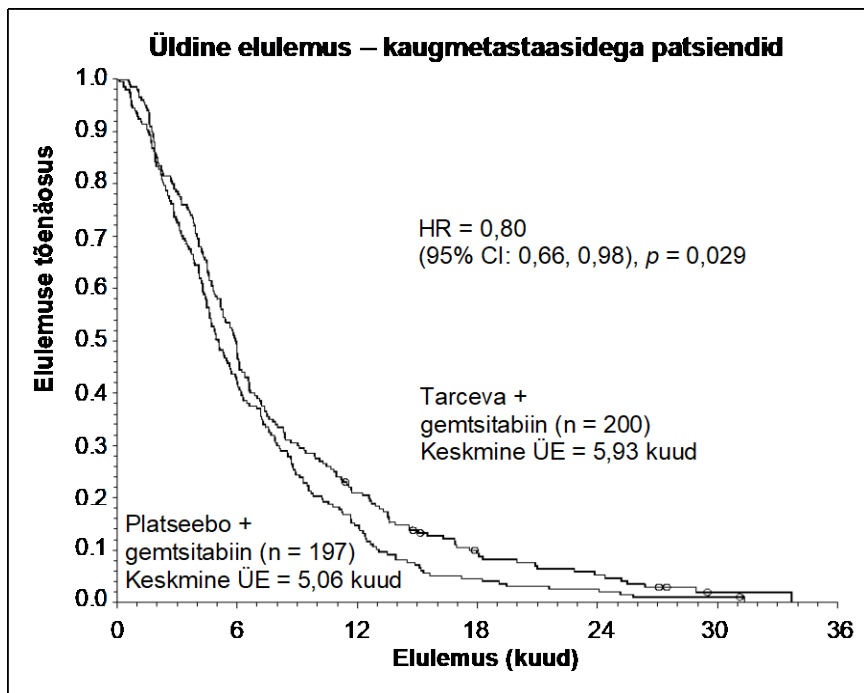
välja arvatud naiste veidi suurem osakaal erlotiniibi/gemtsitabiini grupis võrreldes platseebo/gemtsitabiini grupiga:

Uuringueelne tunnus	Tarceva	Platseebo
Naised	51%	44%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 0	31%	32%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 1	51%	51%
Uuringueelne ECOG sooritusvõime (PS) = 2	17%	17%
Metastaatiline haigus uuringueelselt	77%	76%

Elulemust hinnati ITT (*intent-to-treat*) populatsioonis elulemuse järelandmete põhjal. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis (metastaatilise ja lokaalselt kauglearenenud haigusega patsientide grupi tulemused on saadud uurivast alagrupi analüüsist).

Tulemus	Tarceva (kuud)	Platseeb o (kuud)	Δ (kuud)	Δ CI	HR	HR CI	<i>P</i> - väärtus
Kõik patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	6,4	6,0	0,41	-0,54...1,64	0,82	0,69...0,98	0,028
Keskmine üldine elulemus	8,8	7,6	1,16	-0,05...2,34			
Metastaatilise haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	5,9	5,1	0,87	-0,26...1,56	0,80	0,66...0,98	0,029
Keskmine üldine elulemus	8,1	6,7	1,43	0,17...2,66			
Lokaalselt kauglearenenud haigusega patsiendid							
Üldise elulemuse mediaan	8,5	8,2	0,36	-2,43...2,96	0,93	0,65...1,35	0,713
Keskmine üldine elulemus	10,7	10,5	0,19	-2,43...2,69			





Post-hoc analüüsi põhjal võivad Tarceva ravist suuremat kasu saada patsiendid, kellel on uuringueelselt hea kliiniline seisund (madal valutugevus, hea elukvaliteet ja hea PS). Kasu ilmneb peamiselt madala valutugevuse skoori tõttu.

Post-hoc analüüsi põhjal oli Tarceva'ga ravitud patsientidel, kellel tekkis lööve, pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel löövet ei tekkinud (keskmine üldine elulemus 7,2 kuud vs. 5 kuud, HR: 0,61).

90% Tarceva'ga ravitud patsientidest tekkis lööve esimese 44 päeva jooksul. Keskmine aeg lööbe tekkeni oli 10 päeva.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tarceva'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi ja pankreasevähi näidustuste korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Erlotiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4 tundi pärast suukaudset manustamist. Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus saadi absoluutse biosaadavuse väärtuseks 59%. Toit võib suurendada ravimi ekspositsiooni pärast suukaudse annuse manustamist.

Jaotumine

Erlotiniibi keskmine jaotusruumala on 232 l ja ravim jaotub inimeste kasvajakoesse. 4 patsiendi (3 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 1 kõrvähi patsient) osalusel uuringus, kus manustati Tarceva't 150 mg ööpäevastes suukaudsetes annustes, oli 9. päeval võetud kasvajaproovides erlotiniibi kontsentratsioon keskmiselt 1185 ng/g koe kohta. See vastas üldisele keskmisele 63% (vahemik 5...161%) püsikontsentratsiooni faasis täheldatud maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Esmaseid aktiivseid metaboliite leidis kasvajas keskmises kontsentratsioonis 160 ng/g koe kohta, mis vastas üldisele keskmisele 113% (vahemik 88...130%) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalsetest plasmakontsentratsiooni väärtustest. Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Erlotiniib seondub seerumi albumiiniga ja alfa-1 happe glükoproteiiniga (AAG).

Biotransformatsioon

Erlotiniib metaboliseerub maksas inimese maksa tsütokroomide, peamiselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP1A2 kaudu. Erlotiniibi metaboolsele kliirensile võivad kaasa aidata ekstrahepaatiline metabolism CYP3A4 kaudu sooles, CYP1A1 kaudu kopsus ja 1B1 kaudu kasvajakoes. Kindlaks on tehtud kolm peamist metabolismi rada: 1) kummagi või mõlema kõrvalahela O-demetüleerumine, millele järgneb oksüdatsioon karboksüülhapeteks; 2) atsetüleenmetaboliidi oksüdatsioon, millele järgneb hüdrolüüs arüülkarboksüülhappeks; ja 3) fenüül-atsetüleenmetaboliidi aromaadne hüdroksüleerumine. Mittekliinilistes *in vitro* testides ja *in vivo* kasvajamudelites oli erlotiniibi põhimetaboliitidel OSI-420 ja OSI-413, mis tekivad kummagi kõrvalahela O-demetüleerumisel, võrreldav toime erlotiniibiga. Nende sisaldus plasmas on < 10% erlotiniibi sisaldusest ja neil on erlotiniibiga sarnane farmakokineetika.

Eritumine

Erlotiniib eritub peamiselt roojaga (> 90%) metaboliitide kujul, neerude kaudu eritub vaid väike kogus (ligikaudu 9%) suukaudsest annusest. Muutumatul kujul eritub alla 2% suukaudselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs Tarceva monoterapiat saanud 591 patsiendil näitab, et keskmine kliirens on 4,47 l/tunnis ja keskmine poolväärtusaeg 36,2 tundi. Seega on püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsiooni saabumise aeg arvatavasti ligikaudu 7...8 päeva.

Farmakokineetika erigruppides

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulist seost prognoositud kliirensi ning patsiendi vanuse, kehakaalu, soo ja etnilise kuuluvuse vahel. Patsiendi faktorid, mis olid korrelatsioonis erlotiniibi farmakokineetikaga, olid seerumi üldbilirubiin, AAG ja suitsetamine. Suuremat seerumi üldbilirubiini sisaldust ja AAG kontsentratsiooni seostati erlotiniibi vähenenud kliirensiga. Nende erinevuste kliiniline tähtsus on teadmata. Samas oli suitsetajatel suurenenud erlotiniibi kliirens. See leidis kinnitust farmakokineetilises uuringus, mis viidi läbi mittesuitsetavatel ja suitsetavatel tervetel uuritavatel, kes said erlotiniibi ühekordse 150 mg suukaudse annuse. C_{max} geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 1056 ng/ml ja suitsetajatel 689 ng/ml; suitsetajate ja mittesuitsetajate keskmine suhe oli 65,2% (95% CI: 44,3...95,9; $p = 0,031$). $AUC_{0...inf}$ geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 18 726 ng•h/ml ja suitsetajatel 6718 ng•h/ml; keskmine suhe 35,9% (95% CI: 23,7...54,3; $p < 0,0001$). C_{24h} geomeetriline keskmine mittesuitsetajatel oli 288 ng/ml ja suitsetajatel 34,8 ng/ml; keskmine suhe 12,1% (95% CI: 4,82...30,2; $p = 0,0001$).

Keskmes III faasi mitteväikerakk-kopsuvähi uuringus saavutasid suitsetajad erlotiniibi püsikontsentratsiooni faasi minimaalse plasmakontsentratsiooni 0,65 µg/ml ($n = 16$), mis oli ligikaudu kaks korda väiksem kui endistel suitsetajatel või patsientidel, kes ei ole kunagi suitsetanud (1,28 µg/ml, $n = 108$). Selle toimega kaasnes erlotiniibi plasma kliirensi 24% suurenemine. I faasi annuse järk-järgulise suurendamise uuringus suitsetavatel mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel näitasid püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetilised analüüsid erlotiniibi ekspositsiooni annusega proportsionaalset suurenemist, kui Tarceva annust suurendati 150 mg-lt kuni maksimaalse talutava annuseni 300 mg. Selles uuringus oli suitsetajatel püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon 300 mg annuse kasutamisel 1,22 µg/ml ($n = 17$). Vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1. Farmakokineetiliste uuringute tulemuste põhjal tuleb suitsetajatele soovitada, et nad loobuksid Tarceva ravi ajal suitsetamisest, kuna vastasel korral võib väheneda ravimi plasmakontsentratsioon. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal võib opioidi toimet ravimi plasmakontsentratsioon suurendada ligikaudu 11%.

Viidi läbi teine populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis ühendas endas erlotiniibi andmeid 204 pankreasevähiga patsiendilt, kes said erlotiniibi koos gemtsitabiiniga. See analüüs näitas, et erlotiniibi kliirensit mõjutavad ühismuutujad olid pankreasevähiga uuringu patsientidel väga sarnased nendega, mida täheldati eelnevas monoterapias farmakokineetilises analüüsis. Ei tehtud kindlaks uute ühismuutujate toimeid. Gemtsitabiini samaaegsel manustamisel puudus mõju erlotiniibi plasma kliirensile.

Lapsed

Lastega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Eakad

Eakate patsientidega ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Maksakahjustus

Erlotiniib metaboliseerub põhiliselt maksas. Soliidtuumorite ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor 7...9) patsientidel olid erlotiniibi geomeetriline keskmine $AUC_{0...t}$ ja C_{max} vastavalt 27 000 ng•h/ml ja 805 ng/ml võrreldes väärtustega 29 300 ng•h/ml ja 1090 ng/ml adekvaatse maksafunktsiooniga patsientidel, sealhulgas primaarse maksavähi või maksametastaasidega patsientidel. Kuigi mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel oli C_{max} statistiliselt oluliselt väiksem, ei loeta seda erinevust kliiniliselt oluliseks. Puuduvad andmed raske maksafunktsiooni häire mõju kohta erlotiniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli üldbilirubiini suurenemine seotud erlotiniibi aeglasema kliirensiga.

Neerukahjustus

Erlotiniib ja tema metaboliidid ei eritu oluliselt neerude kaudu, kuna uriiniga eritub alla 9% ühekordselt manustatud annusest. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud kliiniliselt olulist seost erlotiniibi kliirensi ja kreatiniinikliirensi vahel, kuid puuduvad andmed patsientide kohta kreatiniini kliirensiga < 15 ml/min.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaajalise manustamise toimed, mida täheldati vähemalt ühel loomaliigil või uuringus, olid toime sarvkestale (atroofia, haavandid), nahale (follikulaarne degeneratsioon ja põletik, punetus ja alopeetsia), munasarjadele (atroofia), maksale (maksanekroos), neerudele (papillinekroos või neerutorukeste laienemine) ning seedetraktile (aeglustunud mao tühjenemine ja kõhulahtisus). Erütrotsüütide arv vähenes ja leukotsüütide (peamiselt neutrofiilide) arv suurenes. Täheldati maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse raviga seotud suurenemist. Neid leide täheldati kontsentratsioonide puhul, mis olid tunduvalt väiksemad kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest.

Toimemehhanismi põhjal on erlotiniib potentsiaalne teratogeen. Andmed reproduktsoonitoksilisuse uuringutest, kus rottidele ja küülikutele manustati maksimaalsele talutavale annusele lähedasi ja/või emasloomale toksilisi annuseid, näitasid reproduktiivseid (embrüotoksilisus rottidel, embrüo resorptsioon ja fetotoksilisus küülikutel) ning arenguhäireid (poegade kasvu aeglustumine ja elulemuse vähenemine küülikutel), samas ei ilmnunud teratogeenset toimet ega mõju viljakusele. Neid leide täheldati kliiniliselt saavutatavate kontsentratsioonide puhul.

Tavalistes genotoksilisuse uuringutes saadi erlotiniibi testimisel negatiivne vastus. Erlotiniibi 2-aastastes kartsinogeensusuuringutes, mis viidi läbi rottide ja hiirtega, saadi negatiivsed tulemused kuni ekspositsiooni väärtusteni, mis olid suuremad inimesel saavutatavast terapeutilisest ekspositsioonist (vastavalt kuni 2 ja 10 korda suuremad C_{max} ja/või AUC põhjal).

Pärast UV-kiiritust täheldati rottidel kerget fototoksilist nahareaktsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Tselluloos, mikrokristalliline (E460)

Naatriumglükolaattärklis tüüp A

Naatriumlauryülsulfaat

Magneesiumstearaat (E470 b)

Tableti kate

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Hüpromelloos (E464)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumiga suletud PVC-blister, mis sisaldab 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Registration GmbH

Weiler Straße 5e

79540 Lörrach

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/311/001

EU/1/05/311/002

EU/1/05/311/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. juuli 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Italia

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/311/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tarceva 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/311/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tarceva 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/311/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tarceva 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
erlotiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tarceva 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Tarceva 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Tarceva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid erlotiniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tarceva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tarceva võtmist
3. Kuidas Tarceva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tarceva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tarceva ja milleks seda kasutatakse

Tarceva's sisalduv toimeaine on erlotiniib. Tarceva on ravim, mida kasutatakse vähi raviks, takistades epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (EGFR) nimetatud valgu aktiivsust. See valk osaleb teadaolevalt vähirakkude kasvus ja levikus.

Tarceva on näidustatud täiskasvanutele. Seda ravimit võib teile määrata juhul, kui teil esineb kaugelarenenud staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähk. Seda võib määrata esmase ravina või juhul, kui teie haigus püsib pärast esmast keemiaravi suurel määral muutumatuna, eeldusel et teie vähirakkudes on spetsiifilised EGFR-i mutatsioonid. Seda võib määrata ka juhul, kui eelnev keemiaravi ei ole aidanud haiguse arengut peatada.

Seda ravimit võib teile määrata ka koos teise ravimi gemtsitabiiniga, kui teil esineb metastaatiline (siiretega) pankrease- ehk kõhunäärmevähk.

2. Mida on vaja teada enne Tarceva võtmist

Tarceva't ei tohi võtta

- kui olete erlotiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- kui te võtate teisi ravimeid, mis võivad suurendada või vähendada erlotiniibi sisaldust veres või mõjutada tema toimet (näiteks seentevastased ravimid, nagu ketokonasool, proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin, klaritromütsiin, fenütoiin, karbamasepiin, barbituraadid, rifampitsiin, tsiprofloksatsiin, omeprasool, ranitidiin, naistepunaürt või proteasoomi inhibiitorid), pidage nõu oma arstiga. Teatud juhtudel võivad need ravimid vähendada Tarceva toimet või suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust ning arst võib teie ravi korrigeerida. Arst võib Tarceva ravi ajal hoiduda teie ravimisest nimetatud ravimitega.

- kui te võtate antikoagulante ehk verevedeldajaid (ravimid, mis aitavad vältida tromboosi ehk verehüüvete teket, nt varfariin), võib Tarceva suurendada verejooksusoodumust. Pidage nõu oma arstiga, kes peab teile regulaarselt tegema teatud vereanalüüsid.
- kui te võtate statiine (vere kolesteroolitaset langetavad ravimid), võib Tarceva toimel suurenedas statiiniga seotud lihaskoe probleemide tekkeoht, mis harvadel juhtudel võib viia tõsise lihaskoe lagunemiseni (rhabdomyolüüs), mille tagajärjel tekib neerukahjustus. Pidage nõu oma arstiga.
- kui te kasutate kontaktläätsi ja/või teil on anamneesis silmadega seotud probleeme, nagu raske kuivsilmsus, silma eesmise pinna (sarvkesta) põletik või haavandid silma eesmisel pinnal, rääkige sellest oma arstile.

Vt ka „Muud ravimid ja Tarceva“ allpool.

Te peate arsti informeerima:

- kui teil tekib järsku hingamisraskus koos kõha või palavikuga, sest arst võib pidada vajalikuks ravida teid teiste ravimitega ja katkestada ravi Tarceva'ga;
- kui teil tekib kõhulahtisus, sest arst võib pidada vajalikuks määrata teile kõhulahtisuse vastase ravimi (näiteks loperamiidi);
- otsekohe, kui teil esineb tõsine või püsiv kõhulahtisus, iiveldus, isutus või oksendamine, sest arst võib pidada vajalikuks ravi Tarceva'ga ravi katkestada ning te võite vajada haiglaravi.
- kui teil on kunagi olnud probleeme maksaga. Tarceva võib põhjustada tõsiseid maksaprobleeme ja mõned juhud on lõppenud surmaga. Teie arst võib teha vereanalüüse sel ajal, kui võtate seda ravimit, et jälgida, kas teie maks töötab korralikult.
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, raskekujulised nahavillid või naha irdumine. Arst võib ravi katkestada või lõpetada.
- kui teil tekib äge või süvenev silma punetus või silmavalu, pisaravooluse suurenemine, nägemise hägustumine ja/või valgustundlikkus rääkige sellest otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, sest te võite kiiresti ravi vajada (vt allpool lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- kui te võtate ka statiini ja teil tekib ebaselge põhjusega lihasvalu, -hellus, -nõrkus või -krampid. Arst võib ravi katkestada või lõpetada.

Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Maksa- või neeruhaigus

Ei ole teada, kas Tarceva'l on erinev toime, kui teie maks või neerud ei tööta korralikult. Ravi selle ravimiga ei soovitata juhul, kui teil esineb raske maksa- või neeruhaigus.

Glükuronidatsiooni häire, nagu Gilbert'i sündroom

Arst peab teid ettevaatusega ravima juhul, kui teil esineb glükuronidatsiooni häire, nagu Gilbert'i sündroom.

Suitsetamine

Kui te saate ravi Tarceva'ga, soovitatakse teil suitsetamisest loobuda, kuna suitsetamine võib vähendada ravimi sisaldust teie veres.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel patsientidel ei ole Tarceva kasutamist uuritud. Lastel ja noorukitel ei soovitata seda ravimit kasutada.

Muud ravimid ja Tarceva

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Tarceva koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Tarceva't koos toiduga. Vt ka lõik 3 „Kuidas Tarceva't võtta“.

Rasedus ja imetamine

Hoiduge ravi ajal Tarceva'ga rasedusest. Kui te olete viljakas eas, kasutage usaldusväärset rasestumisvastast meetodit nii ravi ajal kui vähemalt 2 nädala jooksul pärast viimase tableti võtmist. Kui te siiski rasestute ravi ajal Tarceva'ga, informeerige sellest otsekohe oma arsti, kes otsustab, kas ravi peaks jätkama.

Ärge toitke last rinnaga ravi ajal Tarceva'ga ja vähemalt 2 nädalat pärast viimase tableti võtmist.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tarceva't ei ole uuritud võimaliku toime suhtes autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele, kuid see toime on väga ebatõenäoline.

Tarceva sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Tarceva sisaldab suhkrut nimetusega laktoosmonohüdraat.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne Tarceva kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Tarceva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tablett tuleb võtta vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast söömist.

Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi raviks on üks Tarceva 150 mg tablett iga päev.

Tavaline annus metastaatilise pankreasevähi raviks on üks Tarceva 100 mg tablett iga päev. Tarceva't kasutatakse kombinatsioonis gemsitabiinraviga.

Arst võib teie annust muuta 50 mg kaupa. Erinevate raviskeemide jaoks on Tarceva saadaval tugevustena 25 mg, 100 mg ja 150 mg.

Kui te võtate Tarceva't rohkem, kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus võib suurenedagi ning arst võib teie ravi katkestada.

Kui te unustate Tarceva't võtta

Kui üks või enam Tarceva annust jääb võtmata, kontakteeruge arsti või apteekriga niipea kui võimalik.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tarceva kasutamise

Tähtis on Tarceva't võtta iga päev senikaua, kui arst seda teile määrab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib mõni allpool loetletud kõrvaltoimetest, võtke oma arstiga ühendust niipea kui võimalik. Teatud juhtudel võib arst teie Tarceva annust vähendada või teie ravi katkestada.

- Kõhulahtisus ja oksendamine (väga sage: võib tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest). Püsiva ja tõsise kõhulahtisuse tagajärjel võib tekkida vere kaaliumisisalduse langus ja neerutalitluse häire, eriti kui te saate samaaegselt muud keemiaravi. Kui teil tekib tõsisem või püsivam kõhulahtisus, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**, sest te võite vajada haiglaravi.
- Silmaärritus sarvkesta-sidekestapõletiku (väga sage: võib tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest), sidekestapõletiku ja sarvkestapõletiku (sage: võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest) tõttu.
- Kopsuhaiguse vorm, mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (aeg-ajalt eurooplastel; sage jaapanlastel: võib tekkida kuni ühel inimesel sajast Euroopas ja kuni ühel inimesel kümnest Jaapanis). See haigus võib olla seotud ka teie haiguse loomuliku kuluga ning võib mõnel juhul lõppeda surmaga. Kui teil ilmnevad sellised sümptomid, nagu järsku tekkiv hingamisraskus koos köha või palavikuga, **võtke otsekohe ühendust oma arstiga**, sest teil võib olla tekkinud nimetatud haigus. Arst võib otsustada, et lõpetab püsivalt ravi Tarceva'ga.
- Täheldatud on seedetrakti perforatsiooni ehk mulgustust (aeg-ajalt: võib tekkida kuni ühel inimesel sajast). Teavitage oma arsti sellest, kui teil esineb tugev kõhuvalu. Samuti tuleb arsti teavitada sellest, kui teil on kunagi olnud seedetrakti haavand või divertikuliit (jämesooleseina väljasopistus), sest need võivad seda riski suurendada.
- Harvadel juhtudel on täheldatud maksapõletikku (hepatiit) (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st). Sümptomite hulka võivad kuuluda üldine halb enesetunne koos võimaliku ikteruse (naha ja silmade kollaseks muutumine), tumeda uriini, iivelduse, oksendamise ja kõhuvaluga või ilma. Harvadel juhtudel on täheldatud maksapuudulikkust. See võib lõppeda surmaga. Kui teie vereanalüüsid näitavad, et teil on raskekujulised muutused maksatalitluses, võib arst teie ravi katkestada.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- Lööve, mis võib tekkida või süveneda päikese eest katmata nahapiirkondades. Kui te viibite päikese käes, võib olla soovitatav kasutada kaitseriietust ja/või päikesekaitsevahendeid (nt mineraale sisaldavaid).
- Infektsioon
- Isutus, kaalulangus
- Depressioon
- Peavalu, nahatundlikkuse muutused või jäsemete tuimus
- Hingamisraskus, köha
- Iiveldus
- Suuärritus
- Kõhuvalu, seedehäire ja kõhupuhitus
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- Sügelus
- Väsimus, palavik, külmavärinad

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- Naha kuivus
- Juuste väljalangemine
- Ninaverejooks
- Mao- või sooleverejooks
- Põletikulised reaktsioonid sõrmeküüne ümbruses
- Karvanääpsupõletik
- Akne
- Nahalõhed
- Neerufunktsiooni langus (kui ravimit kasutatakse muudel näidustustel kui registreeritud näidustused kombinatsioonis keemiaraviga)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast)

- Neerupõletik (nefriit)
- Liigne valk uriinis (proteinuuria)
- Ripsmete muutused
- Mehetüüpi liigne karvakasv kehal ja näol
- Liigne naha pigmentatsioon
- Kulmude muutused
- Haprad ja lahtised küüned

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- Peoplesade või jalataldade punetus või valu (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- Silma sarvkesta perforatsioon (mulgustus) või haavandid
- Raskekujulised nahavillid või naha irdumine (viitavad Stevensi-Johnsoni sündroomile)
- Silma värvilise osa põletik

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tarceva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tarceva sisaldab:

- **Toimeaine** on erlotiniib. Üks kaetud tablett sisaldab 25 mg, 100 mg või 150 mg erlotiniibi (erlotiniibvesinikkloriidina), sõltuvalt tugevusest.
- **Abiained** on:
Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumglükolaattärklis tüüp A, naatriumlaurylsulfaat, magneesiumstearaat (laktoosmonohüdraadi ja naatriumi kohta vt ka lõik 2).
Tableti kate: hüpromelloos, hüdroksüpropüültselluloos, titaandioksiid, makrogool.

Kuidas Tarceva välja näeb ja pakendi sisu

Tarceva 25 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikatttega tablett, mille ühele küljele on pressitud 'T 25'; pakendis on 30 tabletti.

Tarceva 100 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikatttega tablett, mille ühele küljele on pressitud 'T 100'; pakendis on 30 tabletti.

Tarceva 150 mg on valge kuni kollakas ümmargune õhukese polümeerikatttega tablett, mille ühele küljele on pressitud 'T 150'; pakendis on 30 tabletti.

Müügiloa hoidja

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

Tootja

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale 1
20054 Segrate
Itaalia

CHEPLAPHARM Registration GmbH
Weiler Straße 5e
79540 Lörrach
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>